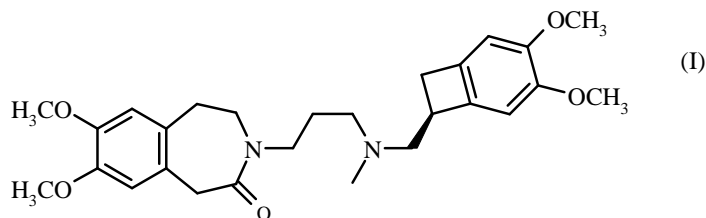


Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I):



Ivabradina sau 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)-amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, precum și sărurile sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic și în mod mai special hidrociorura sa posedă proprietăți farmacologice și terapeutice foarte valoroase, îndeosebi proprietăți bradicardice. Acest fapt determină ca acești compuși să fie utili în tratamentul sau prevenirea diverselor situații clinice de ischemie miocardică ca angina pectorală, infarctul miocardic, tulburări asociate ale ritmului cardiac, precum și în diverse patologii ce se referă la tulburări ale ritmului cardiac, în special la tulburări ale ritmului supraventricular, și în cazuri de insuficiență cardiacă.

Prepararea și utilizarea terapeutică a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, îndeosebi a hidrociorurii sale, au fost descrise în brevetul [1]. Din păcate, metoda de sinteză a ivabradinei descrisă în acest brevet duce la obținerea produsului solicitat într-un randament de doar 1%.

O altă metodă de sinteză a ivabradinei, care se bazează pe o reacție de aminare reductivă, a fost descrisă în brevetul [2].

Aminarea reductivă reprezintă o metodă preferențială pentru prepararea aminelor. Dat fiind că ea nu necesită izolarea iminei intermediare formate, această reacție de cuplare între o aldehydă și o amină în prezența unui agent reducător este utilizată pe larg la sinteza compușilor care sunt de valoare în domeniul farmaceutic sau agrochimic și, de asemenea, în știința materialelor.

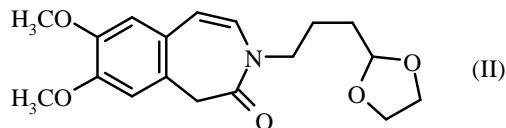
Protocoalele procedurale folosite convențional pentru realizarea aminării reductive sunt următoarele:

- utilizarea cantităților stoichiometrice de donori de hidruri, cum ar fi hidruri de bor ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  sau  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ),
- sau hidrogenarea catalitică.

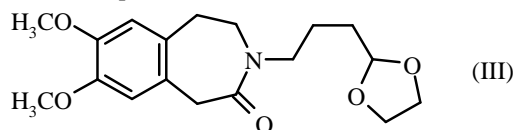
Utilizarea donozilor de hidruri generează numeroase produse secundare și reactivii înșiși sunt toxici.

În cazul hidrogenării catalitice, faptul că agentul reducător este hidrogen molecular prezintă, cu certitudine, importanță din punct de vedere al mediului înconjurător. Sinteza descrisă în [2] (EP 1589005) este realizată conform metodei a doua.

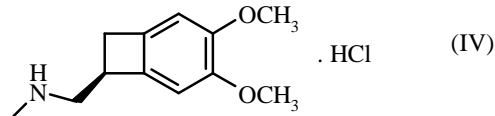
Brevetul EP 1589005 descrie anume sinteza hidrociorurii de ivabradină reieșind din compusul cu formula (II):



care este supus reacției de hidrogenare catalitică în prezența hidrogenului și a unui catalizator cu paladiu pentru a obține compusul cu formula (III):

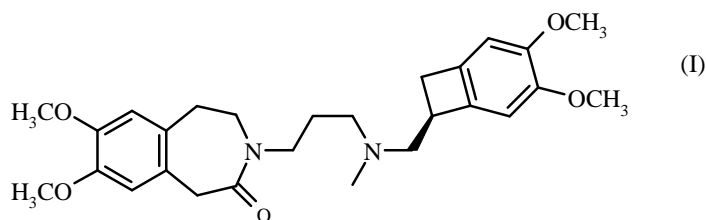


care, fără a fi izolat, este introdus în reacție, în prezența hidrogenului și a unui catalizator cu paladiu, cu compusul cu formula (IV):

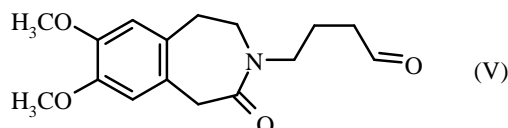


pentru a obține ivabradină cu formula (I), sub formă de hidrociorură. Dezavantajul acestei metode de sinteză constituie utilizarea unui catalizator cu paladiu. Paladiul, la fel ca și rodiul, ruteniul sau iridiul, metale folosite în egală măsură pentru reacțiile de catalizare a aminării reductive, este un metal prețios, raritatea și, prin urmare, prețul înalt, precum și toxicitatea acestuia limitează acceptabilitatea lui.

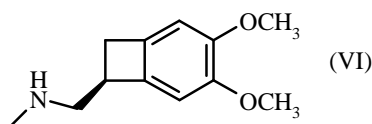
Prezenta Cerere descrie un procedeu de sinteză a ivabradinei care permite de a renunța la utilizarea unui metal prețios. Prezenta invenție se referă în special la un procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I):



caracterizat prin aceea că compusul cu formula (V):



este supus unei reacții de aminare reductivă cu amina cu formula (VI):



în prezența unui catalizator pe bază de fier, în prezența sau fără N-oxid de trimetilamină, sub presiunea dihidrogenului, într-un solvent organic sau un amestec de solvenți organici.

Spre deosebire de compușii metalelor prețioase, compușii fierului, de regulă, nu sunt toxici, iar sărurile fierului se găsesc în natură din abundență. Acestea sunt particule metalice care nu sunt nocive mediului înconjurător. Prezența invenție propune utilizarea complexilor metalici, care, în plus, sunt ușor de prelucrat.

Complexii fierului sunt cunoscuți pentru proprietatea de a cataliza reacțiile aminării reductive în prezența hidruților sililate (Enthaler S. ChemCatChem 2010, 2, 1411-1415), însă în literatură sunt doar două exemple care descriu aminarea reductivă bazată pe hidrogenarea catalitică (Bhanage B. M. et al Tet. Lett. 2008, 49, 965-969; Beller M. et al. Chem Asian J. 2011, 6, 2240-2245). Pentru condițiile de funcționare descrise de Bhanage este necesară prezența unui complex solubil în apă care constă dintr-o sare de fier(II) și EDTA într-un mediu încălzit până la o temperatură înaltă și sub o presiune înaltă de hidrogen. Aplicarea condițiilor de funcționare descrise în această publicație la prepararea ivabradinei nu a permis obținerea produsului solicitat.

În tabelul de mai jos sunt totalizate rezultatele testelor efectuate într-o autoclavă de 20 ml în prezența a 4 ml de apă degazată, sub presiunea a 30 bari de hidrogen pe parcursul a 18 ore. Reacțiile au fost realizate la scară de 0,5 mmol cu o fracțiune de aldehydă/amină de 1/1,5 (cu excepția rândului 1: aldehydă/amină (1/1) și adăugarea acidului p-toluensulfonic de 1%). Cantitățile în mol% sunt calculate în raport cu aldehyda. NTf este abrevierea pentru trifluormetansulfonamidă.

Tabelul 1.

Rezultatele reacțiilor aminării reductive catalizate de sărurile de fier(II)

	Sare de fier(II) (mol%)	Cantitatea (mol%) de EDTAN <sub>a</sub>	Temperatura (°C)	Rezultatele obținute
1	FeSO <sub>4</sub> ·7 H <sub>2</sub> O (2)	10	150	0% ivabradină - descompunere
2	FeSO <sub>4</sub> ·7 H <sub>2</sub> O (2)	10	85	0% ivabradină
3	FeCl <sub>2</sub> ·4 H <sub>2</sub> O (5)	10	85	0% ivabradină
4	FeBr <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (5)	10	85	0% ivabradină
5	Fe(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (5)	10	85	0% ivabradină
6	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (5)	10	85	0% ivabradină

În publicația lui Beller este descrisă aminarea reductivă a diverselor aldehyde cu ajutorul derivaților de anilină în prezența Fe<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> în toluen sub presiunea a 50 bari de hidrogen la temperatura de 65°C. Aplicarea condițiilor de funcționare descrise în această publicație la prepararea ivabradinei nu a permis obținerea produsului solicitat.

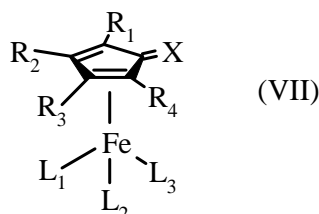
În tabelul de mai jos sunt totalizate rezultatele testelor care au fost efectuate în prezența a 1,7 mol% Fe<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> în diverși solvenți la temperatura de 65°C sub presiunea a 25 bari de hidrogen timp de 18 ore. Reacțiile au fost efectuate într-o autoclavă de 20 ml în prezența a 4 ml de solvent degazat. Testele au fost realizate la scară de 1 mmol cu o fracțiune de aldehydă/amină de 1/1 cu acid p-toluensulfonic de 1%.

Tabelul 2.

Rezultatele reacțiilor aminării reductive catalizate de  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ 

	Solvent	Rezultatele obținute
1	toluen	0% ivabradină
2	diclormetan	0% ivabradină
3	tetrahidrofuran	0% ivabradină
4	N-metilpirolidonă	0% ivabradină

Catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are, de preferință, următoarea formulă generală:



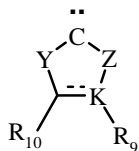
în care  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  și  $R_4$  reprezintă de sine stătător:

- un atom de hidrogen sau
- o grupă  $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ , în care  $R_5$ ,  $R_6$  și  $R_7$  reprezintă de sine stătător o grupă alchil ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, sau
- o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, sau
- o grupă alchil ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau
- o grupă atrăgătoare de electroni, sau
- o grupă amină care este alifatică, aromatică, heteroaromatică sau purtătoare de o grupă atrăgătoare de electroni, sau
- o grupă eterică alifatică, aromatică sau heteroaromatică, sau perechile  $R_1$  și  $R_2$ , sau  $R_2$  și  $R_3$ , sau  $R_3$  și  $R_4$  formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon;

X reprezintă:

- un atom de oxigen sau
- o grupă  $-\text{NH}$  sau un atom de azot substituit de o grupă alifatică, aromatică, heteroaromatică sau atrăgătoare de electroni, sau
- o grupă  $-\text{PH}$  sau un atom de fosfor substituit de una sau mai multe grupe alifatică, aromatice sau atrăgătoare de electroni, ce formează de preferință o grupă fosfin, fosfit, fosfonit, fosforamidă, fosfinit, fosfolan sau fosfolen, sau
- un atom de sulf;

$L_1$ ,  $L_2$  și  $L_3$  reprezintă de sine stătător o grupă carbonilică, nitrilică, izonitrilică, heteroaromatică, fosfin, fosfit, fosfonit, fosforamidă, fosfinit, fosfolan, fosfolen, amină alifatică, amină aromatică, amină heteroaromatică, amină purtătoare de o grupă atrăgătoare de electroni, eterică alifatică, eterică aromatică, eterică heteroaromatică, sulfonică, sulfoxidă sau sulfoximină sau o grupă carben N-heterociclică având una din următoarele două formule:



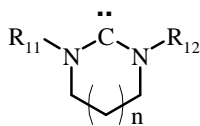
în care Y și Z reprezintă de sine stătător un atom de sulf sau de oxigen sau o grupă  $\text{NR}_8$  în care  $R_8$  reprezintă o grupă alchil substituită opțional sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional;

K reprezintă un atom de carbon sau de azot;

$R_9$  și  $R_{10}$  reprezintă de sine stătător un atom de hidrogen, o grupă alchil substituită opțional, o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, un atom de halogen, o grupă eterică alifatică, aromatică sau heteroaromatică, o grupă amină alifatică, aromatică sau heteroaromatică,

sau perechea  $R_9$  și  $R_{10}$  formează, împreună cu atomii ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon,

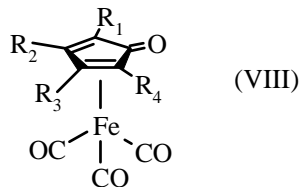
sau



în care  $R_{11}$  și  $R_{12}$  reprezintă de sine stătător o grupă alchil substituită opțional sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, iar  $n$  este 1 sau 2.

O grupă atrăgătoare de electroni reprezintă o grupă ce atrage electroni într-o măsură mai mare decât un atom de hidrogen, dacă acesta ar ocupa aceeași poziție în moleculă. Printre grupele atrăgătoare de electroni pot fi menționate, fără a se limita la ele, următoarele grupe: esterică, acidă, nitrilică, aldehydă, cetonă, amidă, nitro, sulfonică, sulfoxidă, sulfoximină, sulfonamidă sau diester fosforică.

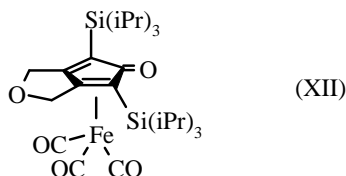
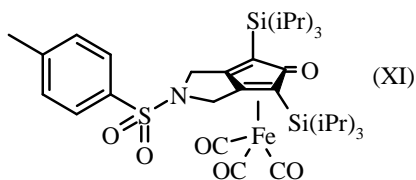
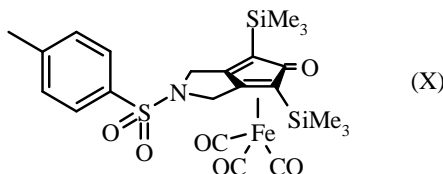
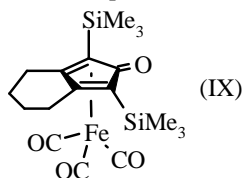
Într-o variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă generală:



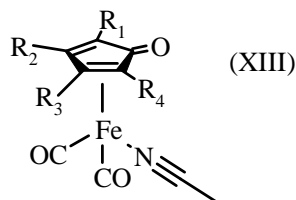
în care  $R_2$  și  $R_3$  reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon, iar  $R_1$  și  $R_4$  reprezintă de sine stătător:

- o grupă  $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ , în care  $R_5$ ,  $R_6$  și  $R_7$  reprezintă de sine stătător o grupă alchil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă aril substituită opțional,
- sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,
- sau o grupă alchil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) liniară sau ramificată, substituită opțional.

Catalizatorul cu formula (VIII) folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este, de preferință, selectat din următorii catalizatori:



Într-o altă variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă generală:

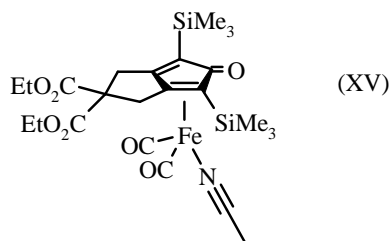
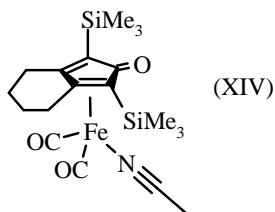


în care  $R_2$  și  $R_3$  reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon,

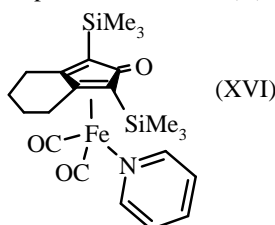
iar  $R_1$  și  $R_4$  reprezintă de sine stătător:

- o grupă  $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ , în care  $R_5$ ,  $R_6$  și  $R_7$  reprezintă de sine stătător o grupă alchil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,
- sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,

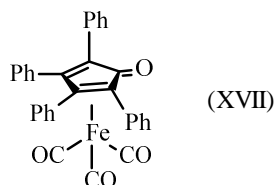
- sau o grupă alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, substituită opțional.
- Catalizatorul cu formula (XIII) folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este, de preferință, selectat din următorii catalizatori:



Într-o altă variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă:



Într-o altă variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă:



Cantitatea catalizatorului, folosită în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI), este cuprinsă între 1...10 mol% în raport cu aldehida. Cantitatea N-oxidului de trimetilamină, folosită în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI), este cuprinsă între 0...3 echivalente, în raport cu catalizatorul, de preferință între 0,5...1,5 echivalente în raport cu catalizatorul. Presiunea dihidrogenului în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este cuprinsă, de preferință, între 1...20 bari, mai preferabil între 1...10 bari și mai preferabil între 1...5 bari.

Printre solvenții ce pot fi utilizați pentru efectuarea reacției de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) pot fi menționați, fără a se limita la ei, alcoolii, de preferință etanolul, izopropanolul, trifluoretanolul, terț-butanolul sau metanolul, tetrahidrofuranul, acetatul de etil, acetonitrilul și dioxanul. Solventul folosit, de preferință, pentru efectuarea reacției de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este etanolul.

Temperatura reacției de aminare reductivă între compusul cu formula (V) și compusul cu formula (VI) este cuprinsă, de preferință, între 25...100°C, mai preferabil între 50...100°C și mai preferabil între 80...100°C.

Exemplele prezentate mai jos ilustrează invenția.

Procedurile de purificare cu ajutorul cromatografiei în coloană sunt efectuate pe silicagel 70...230 mesh. Spectrele <sup>1</sup>H RMN au fost înregistrate la 400 MHz. Devierile chimice sunt exprimate în ppm (referință internă: TMS). Următoarele abrevieri au fost folosite pentru a descrie punctele maxime: singlet (s), dublet (d), dublet al dubletelor (dd), triplet (t), cvadruplet (q), multiplu (m).

Catalizatorii utilizați în procedeul revendicat pot fi preparați în conformitate cu procedeele descrise în următoarele publicații: Synlett 1992, pag. 1002-1004, Synlett 1993, pag. 924-926 și Advanced Synthesis and Catalysis 2012, 354 (4), pag. 597-601.

Procedeul general A pentru prepararea 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo-[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onei

1 mmol de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamină și 1 mmol de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)propanal sunt introduși într-o autoclavă curată și uscată din oțel inoxidabil sub atmosferă de argon. Amestecul este degazat prin trei cicluri vacuum/argon și sunt adăugați 2 ml de etanol distilat și degazat. Soluția este amestecată la o temperatură de 85°C timp de o oră.

Un amestec de 5%mol de complex de fier și 5 % mol de N-oxid de trimetilamină într-un mL de etanol este preparat timp de 30 min într-un tub Schlenk sub atmosferă de argon și apoi este introdus într-o autoclavă. Autoclava este

supusă unei presiuni de hidrogen (5 bari), iar amestecul reacției este agitat la o temperatură de 85°C timp de 16 ore, după aceasta autoclava este readusă la temperatura mediului înconjurător și presiunea în ea este micșorată. Amestecul reacției este filtrat prin oxid de aluminiu neutru dezactivat (apă 3%), fiind utilizat acetatul de etil în calitate de solvent. Produsul în stare brută este purificat pe silicagel (eluent: pentan/acetat de etil (95/5) cu 0,5% trietilamină) pentru a obține produsul solicitat.

Procedeul general B pentru prepararea 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onei

1 mmol de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamină și 1 mmol de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)propanal sunt introduși într-o autoclavă curată și uscată din oțel inoxidabil sub atmosferă de argon. Amestecul este degazat prin trei cicluri vacuum/argon și sunt adăugați 3 mL de etanol distilat și degazat. Soluția este amestecată la o temperatură de 85°C timp de o oră. Complexul de fier (5 % mol) este adăugat sub argon. Apoi autoclava este supusă unei presiuni de hidrogen (5 bari), iar amestecul reacției este agitat la o temperatură de 85°C timp de 16 ore, după aceasta autoclava este readusă la temperatura mediului înconjurător și presiunea în ea este micșorată. Amestecul reacției este filtrat prin oxid de aluminiu neutru dezactivat (apă 3%), fiind utilizat acetatul de etil în calitate de solvent. Produsul în stare brută este purificat pe silicagel (eluent: pentan/acetat de etil (95/5) cu 0,5% trietilamină) pentru a obține produsul solicitat.

#### EXEMPLUL 1

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedurii generale A în prezența catalizatorului de fier cu formula (IX).

Randament = 61%

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.67 și 6.64 (2s, 2H); 6.55 și 6.50 (2s, 2H); 3.79 și 3.78 (2s, 12H); 3.76 (s, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.45 (m, 3H); 3.17 (dd, 1H); 2.99 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.50 (dd, 1H); 2.37 (t, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.72 (q, 2H).

#### EXEMPLUL 2

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedurii generale A în prezența catalizatorului de fier cu formula (X).

Randament = 63%

#### EXEMPLUL 3

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedurii generale A în prezența catalizatorului de fier cu formula (XI).

Randament = 79%

#### EXEMPLUL 4

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedurii generale A în prezența catalizatorului de fier cu formula (XII).

Randament = 68%

#### EXEMPLUL 5

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedurii generale B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XIV).

Randament = 68%

#### EXEMPLUL 6

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedurii generale B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XV).

Randament = 68%

#### EXEMPLUL 7

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedurii generale B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XVI).

Randament = 59%

*EXEMPLUL 8*

3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedului general B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XVII).

Randament = 48%